

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

09462357

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

PCT

NOTIFICATION D'ELECTION

(règle 61.2 du PCT)

Destinataire

United States Patent and Trademark
Office
(Box PCT)
Crystal Plaza 2
Washington, DC 20231
ETATS-UNIS D AMERIQUE

en sa qualité d'office élu

Date d'expédition (jour mois année) 27 novembre 1998 (27.11.98)	
Demande internationale no PCT FR98 00678	Référence du dossier du déposant ou du mandataire PM 9704
Date du dépôt international (jour mois année) 03 avril 1998 (03.04.98)	Date de priorité (jour mois année) 04 avril 1997 (04.04.97)
Déposant GERDIL, Catherine etc	

1. L'office désigné est avisé de son election qui a été faite:



dans la demande d'examen préliminaire international présentée à l'administration chargée de l'examen préliminaire international le:

02 novembre 1998 (02.11.98)



dans une déclaration visant une élection ultérieure déposée auprès du Bureau international le:

2. L'élection



a été faite



n'a pas été faite

Quant à l'expiration du délai de trois mois à compter de la date de réception de la présente notification, l'office désigné n'est pas tenu de déposer une élection.





DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : G01N 33/569, C12Q 1/06, 1/70	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 98/45709 (43) Date de publication internationale: 15 octobre 1998 (15.10.98)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR98/00678 (22) Date de dépôt international: 3 avril 1998 (03.04.98) (30) Données relatives à la priorité: 97/04371 4 avril 1997 (04.04.97) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): PASTEUR MERIEUX SERUMS ET VACCINS [FR/FR]; 58, avenue Leclerc, F-69007 Lyon (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): GERDIL, Catherine [FR/FR]; 31, chemin Pierre Dupont, F-69130 Ecully (FR). SALUZZO, Jean-François [FR/FR]; 53, rue Juliot Curie, F-69005 Lyon (FR). (74) Mandataire: KERNEIS, Danièle; Pasteur Mérieux Sérums et Vaccins, Direction Propriété Industrielle, 58, avenue Leclerc, F-69007 Lyon (FR).		(81) Etats désignés: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Publiée Avec rapport de recherche internationale.
(54) Title: TITRATION METHOD FOR A COMPLEX VIRAL COMPOSITION		
(54) Titre: METHODE DE TITRAGE D'UNE COMPOSITION VIRALE COMPLEXE		
(57) Abstract		
<p>The invention concerns a method for determining, in a composition containing different species of types of live viruses, the amount of viruses of each type or species, consisting in the following steps: propagating viruses of each type or species on cells permissive to the viruses but not inducing viral interference; assaying each type or species of virus using a specific monoclonal antibody.</p>		
(57) Abrégé		
<p>L'invention a pour objet une méthode pour déterminer, dans une composition contenant différentes espèces ou types de virus vivants, la quantité de virus de chacun des types ou espèces de virus, comprenant les étapes suivantes: propagation des virus de chaque type ou espèce sur des cellules permissives aux virus mais n'induisant pas d'interférence virale, dosage de chaque type ou espèce de virus au moyen d'un anticorps monoclonal spécifique.</p>		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce			TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	ML	Mali	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MN	Mongolie	UA	Ukraine
BR	Bésil	IL	Israël	MR	Mauritanie	UG	Ouganda
BY	Belarus	IS	Islande	MW	Malawi	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	MX	Mexique	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NE	Niger	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NL	Pays-Bas	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NO	Norvège	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	NZ	Nouvelle-Zélande		
CM	Cameroun			PL	Pologne		
CN	Chine	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CU	Cuba	KZ	Kazakstan	RO	Roumanie		
CZ	République tchèque	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
DE	Allemagne	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DK	Danemark	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
EE	Estonie	LR	Libéria	SG	Singapour		

METHODE DE TITRAGE D'UNE COMPOSITION VIRALE COMPLEXE

L'invention concerne le domaine des compositions virales ; plus particulièrement l'invention est relative à une méthode pour déterminer, dans une composition
5 contenant différentes espèces ou types de virus vivants, la quantité de virus de chacune des espèces, ou plus particulièrement de chacun des sérotypes d'une espèce donnée de virus.

On connaît dans l'art antérieur, des méthodes pour doser dans une composition virale,
10 la quantité de chaque espèce ou de chaque type de virus. Les méthodes habituellement utilisées consistent à neutraliser, au moyen d'anticorps polyclonaux les virus que l'on ne souhaite pas doser, puis à déterminer la quantité du virus restant. C'est notamment ce qui se produit lorsqu'on veut déterminer dans une composition vaccinale contre la polio, la quantité de virus vivants atténués présente pour chacun des types I, II ou III.
15 Cependant, il n'est pas toujours possible de mettre en oeuvre de telles méthodes car il est parfois difficile, voire impossible, de neutraliser certains des virus présents dans la composition sans interférer avec le virus que l'on veut doser, notamment lorsqu'il s'agit de titrer une composition vaccinale comprenant plusieurs sérotypes d'un virus particulier, tel que le virus de la Dengue par exemple. Il n'y a en effet pas d'anticorps
20 polyclonaux spécifiques des types ; quant aux anticorps monoclonaux capables de reconnaître spécifiquement un type donné, ils sont souvent non suffisamment neutralisants ; parfois même, on ne connaît pas d'anticorps monoclonal neutralisant. Or, dans certains cas, et notamment dans l'industrie des vaccins, il est nécessaire de produire des compositions virales comprenant différentes espèces ou différents
25 sérotypes d'une espèce de virus dans une proportion parfaitement définie. De plus, les exigences pharmaceutiques imposent de pouvoir ensuite contrôler quantitativement, de façon fiable, la composition des produits fabriqués

Il est donc souhaitable de pouvoir disposer de méthodes permettant de titrer, sans la
30 modifier, une composition virale complexe.

35 étapes suivantes

propagation des virus de chaque type ou espèce sur des cellules permissives aux

dosage de chaque type ou espèce de virus au moyen d'un anticorps monoclonal spécifique.

La méthode selon l'invention s'applique à une composition comprenant plusieurs
5 espèces différentes de virus, et/ou plusieurs sérotypes à l'intérieur d'une même espèce.
Il peut notamment s'agir des virus responsables de la poliomyélite, de la rubéole, des oreillons, de la rougeole, de la Dengue, ou encore des rotavirus. Les compositions comprenant ces virus peuvent être des compositions vaccinales, dans lesquelles les virus bien qu'ayant une virulence atténuée, sont maintenus vivants. Il peut ainsi s'agir
10 par exemple d'une composition vaccinale comprenant les trois sérotypes du virus de la polio ou d'une composition comprenant les quatre sérotypes du virus de la Dengue.
La méthode selon l'invention est particulièrement intéressante lorsqu'il s'agit de virus très proches antigéniquement et dont la neutralisation d'un sérotype entraîne, par réaction croisée, la neutralisation des autres sérotypes.

15 Selon l'invention, on procède à la propagation des virus présents dans la composition à tester, à différentes dilutions, sur des cellules permissives aux virus mais n'induisant pas d'interférence virale. On a pu ainsi utiliser des cellules Vero.

20 Les cellules sont disposées dans des cupules de plaques adaptées à la culture de cellules puis inoculées avec des suspensions virales.

Le milieu de culture utilisé pour la propagation virale est un milieu classique adapté suivant la nature des cellules utilisées et du virus à titrer. Après un temps d'incubation
25 qui varie selon le virus (par exemple une semaine pour le virus de la Dengue), à la température optimale de croissance du virus sous atmosphère de CO₂, les surnageants de cultures cellulaires sont éliminés ; les cellules sont ensuite fixées, par exemple au moyen d'acétone refroidi.

30 Pour chacune des dilutions réalisées, on détermine ensuite la quantité de virus présents grâce à un anticorps monoclonal spécifique de l'espèce ou du sérotype selon le titrage réalisé. La réaction est révélée par un anticorps anti-espèce marqué à la fluorescéine ou au moyen d'un substrat adapté au test ELISA. Le titre viral est déterminé par la méthode Spearman et Karber et exprimé en dose infectant 50 % des
35 cultures cellulaires (CCID₅₀).

On procède de la même façon, en parallèle, avec chaque anticorps monoclonal spécifique de l'espèce ou du type de virus que l'on souhaite titrer dans la composition virale.

- 5 On peut ainsi, grâce à cette méthode, titrer chaque sérotype présent dans la composition virale, et ceci de façon surprenante, sans que l'un des sérotypes soit prédominant sur les autres.

Exemple

10

Titration de quatre compositions vaccinales monovalentes comprenant chacune un sérotype du virus de la Dengue, et d'une composition préparée extemporanément par mélange en quantité égale des quatre compositions monovalentes testées.

- 15 On effectue le titrage sur des micro-plaques 96 puits de la manière suivante :

- on réalise des dilutions successives de chacune des compositions, grâce à du milieu de culture MEM1, comprenant 5 % de Sérum de Veau Foetal et 2 g/l de bicarbonate de sodium,
 - on inocule les suspensions virales ainsi obtenues à des cellules Vero (Réf. ATCC : CCL81/VERO) en couches établies de 1 jour, à raison de dix cupules par dilution.
- 20 Chaque valence des suspensions monovalentes et de la composition tétravalente est titrée sur au moins une plaque 96 puits.
- on incube ensuite une semaine à 36° C sous 5 % de CO₂,
 - on élimine les surnageants de culture cellulaire et on fixe les cellules sur les plaques
- 25 à l'acétone à - 20° C,
- on détecte ensuite la présence de virus grâce à un anticorps monoclonal spécifique du sérotype présent dans la composition vaccinale. Les anticorps utilisés sont issus d'hybridomes fournis par le CDC (Center of Disease Control, Atlanta, USA)
- Le sérotype international 1 est marqué par l'anticorps issu de l'hybridome
- 30 D2 - 1F1 - 3
- Le sérotype international 2 est marqué par l'anticorps issu de l'hybridome

Le sérotype international 3 est marqué par l'anticorps issu de l'hybridome H110 - 6 - 7

- on révèle la réaction grâce à un anticorps anti-IgG de souris marqué à la fluorescéine.

La lecture est réalisée au microscope à fluorescence. On compte pour chaque dilution le nombre de cupules présentant au moins un foyer de cellules infectées (fluorescentes).

Le titre du produit correspond à la dilution induisant une atteinte de 50 % des nappes cellulaires (soit 50 % des cupules) et est calculé par la méthode de Spearman et Karber. Il est exprimé en \log_{10} de $CCID_{50}$.

10

Chacun des dosages étant effectué deux fois, on obtient le tableau des résultats suivants

	Type 1	Type 2	Type 3	Type 4
Monovalents :				
épreuve 1	3,6	4,7	5,1	2,6
épreuve 2	3,8	4,8	5,7	2,9
Mélange tétravalent :				
épreuve 1	3,0	4,3	5,6	1,9
épreuve 2	3,3	4,6	5,2	2,4

- 15 On remarque que les résultats obtenus sont conformes aux résultats attendus ; la différence de titre observée dans le mélange tétravalent pour chaque type de virus varie environ de $0,5 \log_{10} CCID_{50}$, ce qui correspond à la dilution au 1/4 réalisée pour chaque sérotype lors de la réalisation du mélange.
- 20 Ainsi, selon l'invention, il est possible de doser chacun des sérotypes présent dans une composition virale, au moyen d'anticorps monoclonaux non neutralisants sans induction d'interférence entre les différents sérotypes.

Revendications

1. Méthode pour déterminer, dans une composition contenant différentes espèces ou types de virus vivants, la quantité de virus de chacun des types ou espèces de virus, caractérisée en ce qu'elle comprend les étapes suivantes :
 - 5 propagation des virus de chaque type ou espèce sur des cellules permissives aux virus mais n'induisant pas d'interférence virale,
 - dosage de chaque type ou espèce de virus au moyen d'un anticorps monoclonal spécifique.
- 10 2. Méthode selon la revendication 1, caractérisée en ce que la propagation est effectuée sur des cellules Vero.
3. Méthode selon une des revendications précédentes, caractérisée en ce que la composition contenant différentes espèces ou types de virus vivants est une composition vaccinale.
- 15 4. Méthode selon une des revendications précédentes, caractérisée en ce que la composition contenant différentes espèces ou types de virus vivants est une composition contenant quatre sérotypes de virus vivants atténués de la Dengue.
- 20 5. Méthode selon une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que la composition contenant différentes espèces ou types de virus vivants est une composition contenant trois sérotypes de virus vivants atténués de la polio.
- 25 6. Méthode selon une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que la composition contenant différentes espèces ou types de virus vivants est une composition contenant différents types de rotavirus.

30



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/FR 98/00678

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 G01N33/569 C12Q1/06 C12Q1/70

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 G01N C12Q

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FR 2 694 022 A (INT MYCOPLASMA) 28 January 1994 see claims 1-8 ---	1-6
X	FR 2 511 702 A (PASTEUR INSTITUT) 25 February 1983 see claims 1-10 see page 3, line 31 - page 4, line 29 ---	1-6
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 018, no. 596 (P-1825), 14 November 1994 & JP 06 222062 A (TEIJIN LTD), 12 August 1994, see abstract --- -/--	1-6

☒ Further documents are listed in the continuation of box C

☒ Patent family members are listed in annex

Special categories of cited documents

- A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- E⁺ earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claims, or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

- X¹ document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- X² document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.O. Box 1
7000 Leuven, Belgium
Tel. +32 (0)3 235 1711
Fax +32 (0)3 235 1712

Authorized official

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/FR 98/00678

C (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 279 563 A (NAT RES DEV) 24 August 1988 see claims 1-3 see page 5, line 22 - line 30 ---	1-6
A	SIMANTINI ET AL: "Epiotope mapping of dengue 1 virus E glycoprotein using monoclonal antibodies" ARCH.VIROLOGY, vol. 140, no. 7, 1995, pages 1257-1273, XP002050424 whole document ---	1-6
A	OERVELL ET AL: "The effects of monoclonal antibodies against the hemagglutinin-neuraminidase and fusion protein on the release of Sendai virus from infected cells" ARCH.VIROLOGY, vol. 86, no. (1-2), 1985, pages 1-15, XP002050425 whole document -----	1-6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

In tional Application No

PCT/FR 98/00678

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR 2694022	A	28-01-1994	DE 69311552 D	17-07-1997
			DE 69311552 T	22-01-1998
			EP 0649473 A	26-04-1995
			ES 2105296 T	16-10-1997
			WO 9402630 A	03-02-1994

FR 2511702	A	25-02-1983	NONE	

EP 0279563	A	24-08-1988	AU 613012 B	25-07-1991
			AU 1191188 A	25-08-1988
			CA 1335790 A	06-06-1995
			DE 3889138 D	26-05-1994
			DE 3889138 T	04-08-1994
			ES 2052699 T	16-07-1994
			GB 2202327 A,B	21-09-1988
			JP 2525734 B	21-08-1996
			JP 63264532 A	01-11-1988
			US 5162112 A	10-11-1992



PCT/FR 98/00678

CIB 6 G01N33/569 C12Q1/06 C12Q1/70

CIB 6 G01N C120

1999, 2000, 2001, 2002, 2003, 2004, 2005, 2006, 2007, 2008, 2009, 2010, 2011, 2012, 2013, 2014, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019, 2020, 2021, 2022, 2023, 2024, 2025, 2026, 2027, 2028, 2029, 2030, 2031, 2032, 2033, 2034, 2035, 2036, 2037, 2038, 2039, 2040, 2041, 2042, 2043, 2044, 2045, 2046, 2047, 2048, 2049, 2050, 2051, 2052, 2053, 2054, 2055, 2056, 2057, 2058, 2059, 2060, 2061, 2062, 2063, 2064, 2065, 2066, 2067, 2068, 2069, 2070, 2071, 2072, 2073, 2074, 2075, 2076, 2077, 2078, 2079, 2080, 2081, 2082, 2083, 2084, 2085, 2086, 2087, 2088, 2089, 2090, 2091, 2092, 2093, 2094, 2095, 2096, 2097, 2098, 2099, 2100, 2101, 2102, 2103, 2104, 2105, 2106, 2107, 2108, 2109, 2110, 2111, 2112, 2113, 2114, 2115, 2116, 2117, 2118, 2119, 2120, 2121, 2122, 2123, 2124, 2125, 2126, 2127, 2128, 2129, 2130, 2131, 2132, 2133, 2134, 2135, 2136, 2137, 2138, 2139, 2140, 2141, 2142, 2143, 2144, 2145, 2146, 2147, 2148, 2149, 2150, 2151, 2152, 2153, 2154, 2155, 2156, 2157, 2158, 2159, 2160, 2161, 2162, 2163, 2164, 2165, 2166, 2167, 2168, 2169, 2170, 2171, 2172, 2173, 2174, 2175, 2176, 2177, 2178, 2179, 2180, 2181, 2182, 2183, 2184, 2185, 2186, 2187, 2188, 2189, 2190, 2191, 2192, 2193, 2194, 2195, 2196, 2197, 2198, 2199, 2200, 2201, 2202, 2203, 2204, 2205, 2206, 2207, 2208, 2209, 2210, 2211, 2212, 2213, 2214, 2215, 2216, 2217, 2218, 2219, 2220, 2221, 2222, 2223, 2224, 2225, 2226, 2227, 2228, 2229, 2230, 2231, 2232, 2233, 2234, 2235, 2236, 2237, 2238, 2239, 2240, 2241, 2242, 2243, 2244, 2245, 2246, 2247, 2248, 2249, 2250, 2251, 2252, 2253, 2254, 2255, 2256, 2257, 2258, 2259, 2260, 2261, 2262, 2263, 2264, 2265, 2266, 2267, 2268, 2269, 2270, 2271, 2272, 2273, 2274, 2275, 2276, 2277, 2278, 2279, 2280, 2281, 2282, 2283, 2284, 2285, 2286, 2287, 2288, 2289, 2290, 2291, 2292, 2293, 2294, 2295, 2296, 2297, 2298, 2299, 2300, 2301, 2302, 2303, 2304, 2305, 2306, 2307, 2308, 2309, 2310, 2311, 2312, 2313, 2314, 2315, 2316, 2317, 2318, 2319, 2320, 2321, 2322, 2323, 2324, 2325, 2326, 2327, 2328, 2329, 2330, 2331, 2332, 2333, 2334, 2335, 2336, 2337, 2338, 2339, 2340, 2341, 2342, 2343, 2344, 2345, 2346, 2347, 2348, 2349, 2350, 2351, 2352, 2353, 2354, 2355, 2356, 2357, 2358, 2359, 2360, 2361, 2362, 2363, 2364, 2365, 2366, 2367, 2368, 2369, 2370, 2371, 2372, 2373, 2374, 2375, 2376, 2377, 2378, 2379, 2380, 2381, 2382, 2383, 2384, 2385, 2386, 2387, 2388, 2389, 2390, 2391, 2392, 2393, 2394, 2395, 2396, 2397, 2398, 2399, 2400, 2401, 2402, 2403, 2404, 2405, 2406, 2407, 2408, 2409, 2410, 2411, 2412, 2413, 2414, 2415, 2416, 2417, 2418, 2419, 2420, 2421, 2422, 2423, 2424, 2425, 2426, 2427, 2428, 2429, 2430, 2431, 2432, 2433, 2434, 2435, 2436, 2437, 2438, 2439, 2440, 2441, 2442, 2443, 2444, 2445, 2446, 2447, 2448, 2449, 2450, 2451, 2452, 2453, 2454, 2455, 2456, 2457, 2458, 2459, 2460, 2461, 2462, 2463, 2464, 2465, 2466, 2467, 2468, 2469, 2470, 2471, 2472, 2473, 2474, 2475, 2476, 2477, 2478, 2479, 2480, 2481, 2482, 2483, 2484, 2485, 2486, 2487, 2488, 2489, 2490, 2491, 2492, 2493, 2494, 2495, 2496, 2497, 2498, 2499, 2500, 2501, 2502, 2503, 2504, 2505, 2506, 2507, 2508, 2509, 2510, 2511, 2512, 2513, 2514, 2515, 2516, 2517, 2518, 2519, 2520, 2521, 2522, 2523, 2524, 2525, 2526, 2527, 2528, 2529, 2530, 2531, 2532, 2533, 2534, 2535, 2536, 2537, 2538, 2539, 2540, 2541, 2542, 2543, 2544, 2545, 2546, 2547, 2548, 2549, 2550, 2551, 2552, 2553, 2554, 2555, 2556, 2557, 2558, 2559, 2560, 2561, 2562, 2563, 2564, 2565, 2566, 2567, 2568, 2569, 2570, 2571, 2572, 2573, 2574, 2575, 2576, 2577, 2578, 2579, 2580, 2581, 2582, 2583, 2584, 2585, 2586, 2587, 2588, 2589, 2590, 2591, 2592, 2593, 2594, 2595, 2596, 2597, 2598, 2599, 2600, 2601, 2602, 2603, 2604, 2605, 2606, 2607, 2608, 2609, 2610, 2611, 2612, 2613, 2614, 2615, 2616, 2617, 2618, 2619, 2620, 2621, 2622, 2623, 2624, 2625, 2626, 2627, 2628, 2629, 2630, 2631, 2632, 2633, 2634, 2635, 2636, 2637, 2638, 2639, 2640, 2641, 2642, 2643, 2644, 2645, 2646, 2647, 2648, 2649, 2650, 2651, 2652, 2653, 2654, 2655, 2656, 2657, 2658, 2659, 2660, 2661, 2662, 2663, 2664, 2665, 2666, 2667, 2668, 2669, 2670, 2671, 2672, 2673, 2674, 2675, 2676, 2677, 2678, 2679, 2680, 26

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

D. de internationale No

PCT/FR 98/00673

C. (suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie Identification des documents cités, avec le cas échéant, l'indication des passages pertinents no. des revendications visées

- | | | |
|---|---|-----|
| A | EP 0 279 563 A (NAT RES DEV) 24 août 1988
voir revendications 1-3
voir page 5, ligne 22 - ligne 30
--- | 1-6 |
| A | SIMANTINI ET AL: "Epiotope mapping of
dengue 1 virus E glycoprotein using
monoclonal antibodies"
ARCH.VIROLOGY.
vol. 140, no. 7, 1995.
pages 1257-1273, XP002050424
voir le document en entier
--- | 1-6 |
| A | OERVELL ET AL: "The effects of monoclonal
antibodies against the
hemagglutinin-neuraminidase and fusion
protein on the release of Sendai virus
from infected cells"
ARCH.VIROLOGY.
vol. 86, no. (1-2), 1985.
pages 1-15, XP002050425
voir le document en entier | 1-6 |

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

De de internationale No

PCT/FR 98/00678

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevets)	Date de publication
FR 2694022	A	28-01-1994	DE 69311552 D	17-07-1997
			DE 69311552 T	22-01-1998
			EP 0649473 A	26-04-1995
			ES 2105296 T	16-10-1997
			WO 9402630 A	03-02-1994

FR 2511702	A	25-02-1983	AUCUN	

EP 0279563	A	24-08-1988	AU 613012 B	25-07-1991
			AU 1191188 A	25-08-1988
			CA 1335790 A	06-06-1995
			DE 3889138 D	26-05-1994
			DE 3889138 T	04-08-1994
			ES 2052699 T	16-07-1994
			GB 2202327 A, B	21-09-1988
			JP 2525734 B	21-08-1996
			JP 63264532 A	01-11-1988
			US 5162112 A	10-11-1992



TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

(article 18 et règles 43 et 44 du PCT)

Reference du dossier du déposant ou du mandataire PM 9704	POUR SUITE A DONNER voir la notification de transmission du rapport de recherche internationale (formulaire PCT-ISA/220) et, le cas échéant, le point 5 ci-après	
Demande internationale n° PCT/FR 98/00678	Date du dépôt international (jour, mois, année) 03/04/1998	(Date de priorité (la plus ancienne) (jour, mois, année) 04/04/1997
Déposant PASTEUR MERIEUX SERUMS ET VACCINS et al.		

Le présent rapport de recherche internationale, établi par l'administration chargée de la recherche internationale, est transmis au déposant conformément à l'article 18. Une copie en est transmise au Bureau international.

Ce rapport de recherche internationale comprend 3 feuilles.

☒ Il est aussi accompagné d'une copie de chaque document relatif à l'état de la technique qui y est cité.

1. ☐ Il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (voir le cadre I).
2. ☐ Il y a absence d'unité de l'invention (voir le cadre II).
3. ☐ La demande internationale contient la divulgation d'un **listage de séquence de nucléotides ou d'acides aminés** et la recherche internationale a été effectuée sur la base du listage de séquence
 - ☐ déposé avec la demande internationale
 - ☐ fourni par le déposant séparément de la demande internationale
 - ☐ sans être accompagnée d'une déclaration selon laquelle il n'inclut pas d'éléments allant au-delà de la divulgation faite dans la demande internationale telle qu'elle a été déposée.
 - ☐ transcrit par l'administration
4. En ce qui concerne le titre: ☒ le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant
☐ Le texte a été établi par l'administration et a la teneur suivante:
5. En ce qui concerne l'abrégié:
 - ☒ le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant
 - ☐ le texte (reproduit dans le cadre III) a été établi par l'administration conformément à la règle 38 2b). Le déposant peut présenter des observations à l'administration dans un délai d'un mois à compter de la date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

parce que le déposant n'a pas su définir le terme
parce que cette figure caractérise mieux l'invention



RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/FR 98/00678

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 6 G01N33/569 C1201/06 C1201/70

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 G01N C12Q

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	FR 2 694 022 A (INT MYCOPLASMA) 28 janvier 1994 voir revendications 1-8 ---	1-6
X	FR 2 511 702 A (PASTEUR INSTITUT) 25 février 1983 voir revendications 1-10 voir page 3, ligne 31 - page 4, ligne 29 ---	1-6
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 018, no. 596 (P-1825), 14 novembre 1994 & JP 06 222062 A (TEIJIN LTD), 12 août 1994, voir abrégé --- -/--	1-6

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

Catégories spéciales de documents cités

- A document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- E document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- L document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- O document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- P document publié avant la date de dépôt international, mais

- T document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- X document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- Y document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

N° et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk

Rechercheur chargé



C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Categorie	Identification des documents cites, avec le cas echeant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visees
A	EP 0 279 563 A (NAT RES DEV) 24 août 1988 voir revendications 1-3 voir page 5, ligne 22 - ligne 30 ---	1-6
A	SIMANTINI ET AL: "Epiotope mapping of dengue 1 virus E glycoprotein using monoclonal antibodies" ARCH.VIROLOGY, vol. 140, no. 7, 1995, pages 1257-1273, XP002050424 whole document ---	1-6
A	OERVELL ET AL: "The effects of monoclonal antibodies against the hemagglutinin-neuraminidase and fusion protein on the release of Sendai virus from infected cells" ARCH.VIROLOGY, vol. 86, no. (1-2), 1985, pages 1-15, XP002050425 whole document -----	1-6



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 98/00678

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR 2694022	A	28-01-1994	DE 69311552 D	17-07-1997
			DE 69311552 T	22-01-1998
			EP 0649473 A	26-04-1995
			ES 2105296 T	16-10-1997
			WO 9402630 A	03-02-1994

FR 2511702	A	25-02-1983	NONE	

EP 0279563	A	24-08-1988	AU 613012 B	25-07-1991
			AU 1191188 A	25-08-1988
			CA 1335790 A	06-06-1995
			DE 3889138 D	26-05-1994
			DE 3889138 T	04-08-1994
			ES 2052699 T	16-07-1994
			GB 2202327 A, B	21-09-1988
			JP 2525734 B	21-08-1996
			JP 63264532 A	01-11-1988
			US 5162112 A	10-11-1992



PCT

WIPO PCT

RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

(article 36 et règle 70 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire PM 9704	POUR SUITE A DONNER voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/IPEA/416)	
Demande internationale n° PCT/FR98/00678	Date du dépôt international (jour/mois/année) 03/04/1998	Date de priorité (jour/mois/année) 04/04/1997
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB G01N33/569		
Déposant PASTEUR MERIEUX SERUMS ET VACCINS et al.		

1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.
2. Ce RAPPORT comprend 6 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.
 - ☐ Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).

Ces annexes comprennent feuilles.

3. Le présent rapport contient des indications relatives aux points suivants:

- I ☒ Base du rapport
- II ☐ Priorité
- III ☐ Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
- IV ☐ Absence d'unité de l'invention
- V ☒ Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
- VI ☐ Certains documents cités
- VII ☒ Irrégularités dans la demande internationale
- VIII ☒ Observations relatives à la demande internationale

Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international



Office européen des brevets
D-80098 Munich
Tél. +49-89 2399-1
Fax +49-89 2399-444

Fonctionnaire autorisé

Signature





**RAPPORT D'EXAMEN
PRELIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR98/00678

I. Base du rapport

1. Ce rapport a été rédigé sur la base des éléments ci-après (*les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées, dans le présent rapport, comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport puisqu'elles ne contiennent pas de modifications.*) :

Description, pages:

1-4 version initiale

Revendications, N°:

1-6 version initiale

2. Les modifications ont entraîné l'annulation :

☐ de la description, pages :

☐ des revendications, n°s :

☐ des dessins, feuilles :

☐ Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

4. Observations complémentaires, le cas échéant :

V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Déclaration

Nouveauté Oui : Revendications 2-6
Non : Revendications 1

Activité inventive Oui : Revendications
Non : Revendications 1-6



**RAPPORT D'EXAMEN
PRELIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR98/00678

2. Citations et explications

voir feuille séparée

VII. Irrégularités dans la demande internationale

Les irrégularités suivantes, concernant la forme ou le contenu de la demande internationale, ont été constatées :

voir feuille séparée

VIII. Observations relatives à la demande internationale

Les observations suivantes sont faites au sujet de la clarté des revendications, de la description et des dessins et de la question de savoir si les revendications se fondent entièrement sur la description :

voir feuille séparée



Section V:

1. Il est fait référence aux documents suivants:

D1 FR-A-2 694 022

D2 FR-A-2 511 702

D3 Patent Abstract of Japan, P-1825 & D4 JP-A-06 222 062

D5 Arch. Virol. 1995, 140, 1257-1273

2. Application industrielle:

Le contenu des revendications 1-6 est susceptible d'application industrielle.

3. Nouveauté:

Le document D1 décrit un procédé d'amplification d'agents infectieux. Des cellules Vero préalablement infectés par des mycoplasmes sont utilisées dans le but de mettre en évidence par dosage immunologique la présence de virus HSV dans un échantillon (cf. D1, résumé, page 3, ligne 10; page 5, lignes 1-27; revendications 7 et 8).

Le document D2 décrit des anticorps monoclonaux permettant de différencier les types de poliovirus, et plus précisément l'origine naturelle ou vaccinale des dits virus (cf. D2, page 1, lignes 1-6; page 2, lignes 14-22). Les anticorps et les virus sont préalablement mélangés et l'activité virale résiduelle est ensuite évaluée par l'infection de cellules HEp-2; différentes combinaisons d'anticorps permettent ainsi de typiser le virus (cf. D2, pages 14-15, exemples 1 et 2).

D3 expose une méthode permettant de détecter la capacité infectieuse d'un spécimen de virus. La détection est basée sur l'emploi d'un anticorps monoclonal dans un système ELISA standard. Ce document mentionne l'utilisation d'un

de D3, qui sont apparemment différents, sont détectés quantitativement au moyen



calculer le titre d'anticorps neutralisants. Cette étape de D3 est donc assimilable à un dosage immunologique par anticorps monoclonal des types ou espèces de virus contenus dans un mélange.

Alors que D1 et D2 ne mentionnent pas l'emploi d'un mélange de virus et se différencient donc du contenu des revendications 1-6 de la présente demande, le document D3 semble quant à lui contenir toutes les caractéristiques de la revendication 1 de la présente demande. Cette revendication ne satisfait donc pas aux conditions énoncées dans l'article 33 (2) PCT.

Les caractéristiques additionnelles contenues dans les revendications 2-6 ne sont pas mentionnées dans le document D3 et les dites revendications sont donc nouvelles comme requis par l'article 33 (2) PCT.

4. **Activité inventive:**

Le document D3, qui est considéré comme l'état de la technique le plus proche, décrit une méthode permettant de doser la quantité de différents virus dans un mélange (voir ci-dessus, point 3).

Les revendications 2-6 décrivent des méthodes similaires permettant d'évaluer la quantité de sérotypes ou types de différents virus présents dans un mélange (cf. page 1, ligne 31- page 2, ligne 7).

Le problème que se propose de résoudre la présente invention dans les revendications 2-6 peut donc être considéré comme étant la mise au point d'alternatives à la méthode décrite dans D3.

La solution proposée dans la revendication 2 consiste en l'utilisation de cellules Vero. Cette solution est triviale pour l'homme du métier ayant connaissance de D3 puisque ce document démontre que la co-culture de différents virus est possible et utilisant les cellules Vero étant largement utilisées pour la culture de

l'homme du métier. Les revendications 2-6 de la présente demande ne sont donc pas considérées comme inventive comme requis par l'article 33 (3) PCT.



L'utilisation de cette technique pour doser les sérotypes dans un vaccin est une application évidente pour l'homme du métier, alors que la sélection des virus de la Dengue, de la polio ou de rotavirus n'implique pas en soi d'activité inventive. De plus, les outils permettant leur différenciation sont décrits dans les documents D5 (Dengue), D2 (polio), alors que la mise au point d'anticorps monoclonaux contre les rotavirus est une procédure standard et non-inventive pour l'homme du métier.

Les revendications 2-6 ne sont donc pas inventives comme requis par l'article 33 (3) PCT.

5. Conclusion:

Si le demandeur désire dans une phase postérieure nationale ou régionale surmonter les objections relatives à la nouveauté et à l'activité inventive faites ci-dessus, une traduction du document D4 dans la langue de la présente procédure serait probablement indispensable.

Section VII

Contrairement à ce qu'exige la règle 5.1 a) ii) PCT, la description n'indique pas l'état de la technique antérieure pertinent exposé dans les documents D3/D4 et ne cite pas ces documents.

Section VIII

La revendication 1 de la présente demande ne satisfait pas à l'article 6 PCT. La dite revendication définit l'invention par le résultat recherché: "...n'induisant pas d'interférence virale,...". Il est improbable que toutes les cellules employées pour la culture de virus in vitro présentent cette propriété et ainsi, l'homme du métier ne possède pas toutes les informations nécessaires à la réalisation de l'invention, mais devra effectuer des expérimentations supplémentaires. Ainsi, le problème

actuel de la revendication 1 n'est pas résolu. Les caractéristiques techniques du dit problème ne sont pas présentes (cf. Directives C-III 4.7 PCT).



TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

Expediteur L'ADMINISTRATION CHARGÉE DE
L'EXAMEN PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL

Destinataire:

KERNEIS, Danièle
PASTEUR MERIEUX Sérums et Vaccins
Direction Propriété Industrielle
58, avenue Leclerc
F-69007 Lyon
FRANCE

REÇU LE :

14 JUIN 1999

DIR. PROP. IND.

PCT

NOTIFICATION DE TRANSMISSION DU
RAPPORT D'EXAMEN PRÉLIMINAIRE
INTERNATIONAL

(règle 71.1 du PCT)

Date d'expédition
(jour/mois/année)

10.05.99

Référence du dossier du déposant ou du mandataire
PM 9704

NOTIFICATION IMPORTANTE

Demande internationale No.
PCT/FR98/00678

Date du dépôt international (jour/mois/année)
03/04/1998

Date de priorité (jour/mois/année)
04/04/1997

Déposant

PASTEUR MERIEUX SERUMS ET VACCINS et al.

1. Il est notifié au déposant que l'administration chargée de l'examen préliminaire international a établi le rapport d'examen préliminaire international pour la demande internationale et le lui transmet ci-joint, accompagné, le cas échéant, de ces annexes.
2. Une copie du présent rapport et, le cas échéant, de ses annexes est transmise au Bureau international pour communication à tous les offices élus.
3. Si tel ou tel office élu l'exige, le Bureau international établira une traduction en langue anglaise du rapport (à l'exclusion des annexes de celui-ci) et la transmettra aux offices intéressés.

4. RAPPEL

Pour aborder la phase nationale auprès de chaque office élu, le déposant doit accomplir certains actes (dépôt de traduction et paiement des taxes nationales) dans le délai de 30 mois à compter de la date de priorité (ou plus tard pour ce qui concerne certains offices) (article 39.1) (voir aussi le rappel envoyé par le Bureau international dans le formulaire PCT/IB.301).

Lorsqu'une traduction de la demande internationale doit être remise à un office élu, le déposant doit compléter la traduction de toute annexe du rapport d'examen préliminaire international. Il appartient au déposant d'établir la traduction en question et de la remettre directement à chaque office élu intéressé.

Pour plus de précisions en ce qui concerne les délais et les autres obligations des déposants, voir le Volume II du Guide du déposant du PCT.

Nom et adresse de l'administration chargée de l'examen préliminaire international



Office européen des brevets

Case postale 558

CH-1001 Lausanne

Téléphone: +41 21 318 1111

Télécopieur: +41 21 318 1112

Numéro PCT/IB.301/99 (page 1/1)

Nom et adresse du destinataire

Monsieur Daniel Kerneis

Direction Propriété Industrielle

58, avenue Leclerc

F-69007 Lyon

France





TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

(article 36 et règle 70 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire PM 9704	POUR SUITE A DONNER voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/IPEA/415)	
Demande internationale n° PCT/FR98/00678	Date du dépôt international (jour, mois, année) 03/04/1998	Date de priorité (jour, mois, année) 04/04/1997
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB G01N33/569		
Déposant PASTEUR MERIEUX SERUMS ET VACCINS et al.		

1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.
2. Ce RAPPORT comprend 6 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.
 - ☐ Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).

Ces annexes comprennent : feuilles.

3. Le présent rapport contient des indications relatives aux points suivants :

- I ☒ Base du rapport
- II ☐ Priorité
- III ☐ Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
- IV ☐ Absence d'unité de l'invention
- V ☒ Déclaration motivée selon l'article 35.2 quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle, citations et explications à l'appui de cette déclaration
- VI ☐ Certains documents cités
- VII ☒ Irregularités dans la demande internationale
- VIII ☒ Observations relatives à la demande internationale

N° et adresse de l'administration chargée de l'examen préliminaire international



Office européen des brevets

Case postale 2058

CH-1001 Lausanne

Téléphone : 021 31 91 91





RAPPORT D'EXAMEN
PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

Demande internationale n° PCT/FR98/00673

I. Base du rapport

1. Ce rapport a été rédigé sur la base des éléments ci-après (*les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées, dans le présent rapport, comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport puisqu'elles ne contiennent pas de modifications.*) :

Description, pages:

1-4 version initiale

Revendications, N°:

1-6 version initiale

2. Les modifications ont entraîné l'annulation :

- ☐ de la description, pages :
☐ des revendications, n°s :
☐ des dessins, feuilles :

3. ☐ Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

4. Observations complémentaires, le cas échéant :

V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Déclaration

Nouveauté

Oui : Revendications 2-6

Non : Revendications 1

Activité inventive

Oui : Revendications

Non : Revendications



**RAPPORT D'EXAMEN
PRELIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR98/00678

2. Citations et explications

voir feuille séparée

VII. Irrégularités dans la demande internationale

Les irrégularités suivantes, concernant la forme ou le contenu de la demande internationale, ont été constatées :

voir feuille séparée

VIII. Observations relatives à la demande internationale

Les observations suivantes sont faites au sujet de la clarté des revendications, de la description et des dessins et de la question de savoir si les revendications se fondent entièrement sur la description :

voir feuille séparée



Section V:

1. Il est fait référence aux documents suivants:

D1 FR-A-2 694 022

D2 FR-A-2 511 702

D3 Patent Abstract of Japan, P-1825 & D4 JP-A-06 222 062

D5 Arch. Virol. 1995, 140, 1257-1273

2. Application industrielle:

Le contenu des revendications 1-6 est susceptible d'application industrielle.

3. Nouveauté:

Le document D1 décrit un procédé d'amplification d'agents infectieux. Des cellules Vero préalablement infectés par des mycoplasmes sont utilisées dans le but de mettre en évidence par dosage immunologique la présence de virus HSV dans un échantillon (cf. D1, résumé, page 3, ligne 10; page 5, lignes 1-27; revendications 7 et 8).

Le document D2 décrit des anticorps monoclonaux permettant de différencier les types de poliovirus, et plus précisément l'origine naturelle ou vaccinale des dits virus (cf. D2, page 1, lignes 1-6; page 2, lignes 14-22). Les anticorps et les virus sont préalablement mélangés et l'activité virale résiduelle est ensuite évaluée par l'infection de cellules HEp-2; différentes combinaisons d'anticorps permettent ainsi de typiser le virus (cf. D2, pages 14-15, exemples 1 et 2).

D3 expose une méthode permettant de détecter la capacité infectieuse d'un spécimen de virus. La détection est basée sur l'emploi d'un anticorps monoclonal dans un système ELISA standard. Ce document mentionne l'utilisation d'un



calculer le titre d'anticorps neutralisants. Cette étape de D3 est donc assimilable à un dosage immunologique par anticorps monoclonal des types ou espèces de virus contenus dans un mélange.

Alors que D1 et D2 ne mentionnent pas l'emploi d'un mélange de virus et se différencient donc du contenu des revendications 1-6 de la présente demande, le document D3 semble quant à lui contenir toutes les caractéristiques de la revendication 1 de la présente demande. Cette revendication ne satisfait donc pas aux conditions énoncées dans l'article 33 (2) PCT.

Les caractéristiques additionnelles contenues dans les revendications 2-6 ne sont pas mentionnées dans le document D3 et les dites revendications sont donc nouvelles comme requis par l'article 33 (2) PCT.

4. Activité inventive:

Le document D3, qui est considéré comme l'état de la technique le plus proche, décrit une méthode permettant de doser la quantité de différents virus dans un mélange (voir ci-dessus, point 3).

Les revendications 2-6 décrivent des méthodes similaires permettant d'évaluer la quantité de sérotypes ou types de différents virus présents dans un mélange (cf. page 1, ligne 31- page 2, ligne 7).

Le problème que se propose de résoudre la présente invention dans les revendications 2-6 peut donc être considéré comme étant la mise au point d'alternatives à la méthode décrite dans D3.

La solution proposée dans la revendication 2 consiste en l'utilisation de cellules Vero. Cette solution est triviale pour l'homme du métier ayant connaissance de D3 puisque ce document démontre que la co-culture de différents virus est possible

Il n'est pas caractérisé par une invention technique nouvelle, inventive et susceptible d'application industrielle.



L'utilisation de cette technique pour doser les sérotypes dans un vaccin est une application évidente pour l'homme du métier, alors que la sélection des virus de la Dengue, de la polio ou de rotavirus n'implique pas en soi d'activité inventive. De plus, les outils permettant leur différenciation sont décrits dans les documents D5 (Dengue), D2 (polio), alors que la mise au point d'anticorps monoclonaux contre les rotavirus est une procédure standard et non-inventive pour l'homme du métier.

Les revendications 2-6 ne sont donc pas inventives comme requis par l'article 33 (3) PCT.

5. Conclusion:

Si le demandeur désire dans une phase postérieure nationale ou régionale surmonter les objections relatives à la nouveauté et à l'activité inventive faites ci-dessus, une traduction du document D4 dans la langue de la présente procédure serait probablement indispensable.

Section VII

Contrairement à ce qu'exige la règle 5.1 a) ii) PCT, la description n'indique pas l'état de la technique antérieure pertinent exposé dans les documents D3/D4 et ne cite pas ces documents.

Section VIII

La revendication 1 de la présente demande ne satisfait pas à l'article 6 PCT. La dite revendication définit l'invention par le résultat recherché: "un induisant pas d'interférence virale...". Il est improbable que toutes les cellules employées pour la culture de virus in vitro présentent cette propriété et ainsi, l'homme du métier ne possédant pas toutes les informations nécessaires à la réalisation de l'invention, mais doit effectuer des expérimentations préliminaires. Ainsi, le problème

Le rapport d'examen est établi en vertu de l'article 34 de la Loi sur le droit de la propriété intellectuelle.



Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference PM 9704	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/FR98/00678	International filing date (<i>day month year</i>) 03 April 1998 (03.04.1998)	Priority date (<i>day month year</i>) 04 April 1997 (04.04.1997)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC G01N 33/569		
Applicant PASTEUR MERIEUX SERUMS ET VACCINS		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☒ Certain defects in the international application
- VIII ☒ Certain observations on the international application

Date of filing of the international application	Date of receipt of the international application
---	--

Name and mailing address of the IPEA EP European Patent Office D-80298 Munich, Germany	Author's address
--	------------------



INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR98/00678

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments*)

- ☐ the international application as originally filed.
- ☒ the description. pages 1-4 . as originally filed.
 pages _____ . filed with the demand.
 pages _____ . filed with the letter of _____
 pages _____ . filed with the letter of _____
- ☒ the claims. Nos. 1-6 . as originally filed.
 Nos. _____ . as amended under Article 19.
 Nos. _____ . filed with the demand.
 Nos. _____ . filed with the letter of _____
 Nos. _____ . filed with the letter of _____
- ☐ the drawings. sheets/fig _____ . as originally filed.
 sheets/fig _____ . filed with the demand.
 sheets/fig _____ . filed with the letter of _____
 sheets/fig _____ . filed with the letter of _____

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description. pages _____
- ☐ the claims. Nos. _____
- ☐ the drawings. sheets/fig _____

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:



INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/FR 98/00678

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	2-6	YES
	Claims	1	NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-6	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-6	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

1. The following documents are referred to herein:

D1: FR-A-2 694 022

D2: FR-A-2 511 702

D3: Patent Abstracts of Japan, P-1825 & D4: JP-A-06
222 062

D5: Arch. Virol. 1995, 140, 1257-1273

2. Industrial applicability

The content of claims 1-6 is industrially
applicable.

3. Novelty:

Document D1 describes a method for amplifying
infectious agents. Vero cells previously infected
with mycoplasmata are used to detect the presence of
HSV in a sample by means of an immunoassay (cf. D1,

Document D2 describes monoclonal antibodies for



specifically the natural or vaccinal origin thereof (cf. D2, page 1, lines 1-6; page 2, lines 14-22). The antibodies and viruses are pre-mixed then the residual viral activity is evaluated by HEp-2 cell infection. Various combinations of antibodies thus enable the virus to be typed (cf. D2, pages 14-15, examples 1 and 2).

D3 discloses a method for detecting the infectiousness of a virus specimen. Detection is based on the use of a monoclonal antibody in a standard ELISA system. This document mentions the use of a mixture containing the specimen and a virus, whereby the neutralising antibody titre may be determined. Therefore, it appears that the two organisms of D3, which appear to be different, are quantitatively detected in order to calculate the titre of neutralising antibodies. This step of D3 may thus be considered to be equivalent to a monoclonal antibody immunoassay of the types or species of virus contained in a mixture.

Whereas D1 and D2 do not mention the use of a virus mixture and thus differ from the content of claims 1-6 of the present application, document D3 does appear to contain all of the features of claim 1 of the present application. Therefore, this claim fails to comply with the requirements of PCT Article 33(2).



Document D3, which is considered to be the closest prior art, describes a method for assaying the amounts of various viruses in a mixture (see above, point 3).

Claims 2-6 describe similar methods for evaluating the amounts of serotypes or types of various viruses present in a mixture (cf. page 1, line 31 to page 2, line 7).

The problem that the present invention aims to solve in claims 2-6 may thus be considered to be that of developing alternatives to the method described in D3.

The solution proposed in claim 2 comprises the use of vero cells. This solution is unremarkable for a person skilled in the art aware of D3, since this document shows that co-culturing various viruses is quantitatively possible. As vero cells are widely used in virus cultures, their use is merely one of a plurality of options that a person skilled in the art might select (cf. the PCT Guidelines, C-IV, 8.8 (C1)(i)). Therefore, this claim is not considered to comply with the requirement of inventive step of PCT Article 33(3).

The use of this technique to assay serotypes in a vaccine is an obvious application for persons

skilled in the art. For example, the use of vero cells for the assay of these are described in documents D1 (dengue) and D2



antibodies to rotaviruses is a standard and non-inventive procedure for persons skilled in the art.

Therefore, claims 2-6 are not inventive (PCT Article 33(3)).

5. Conclusion :

If, in any subsequent national or regional phase, the applicant wishes to overcome the objections raised above with regard to novelty and inventive step, a translation of document D4 into the language of the present procedure will probably be necessary.



INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR 98/00678

VII. Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

Contrary to the requirement of PCT Rule 5.1(a)(ii), the description does not indicate the relevant prior art disclosed in documents D3 and D4, and does not cite these documents.



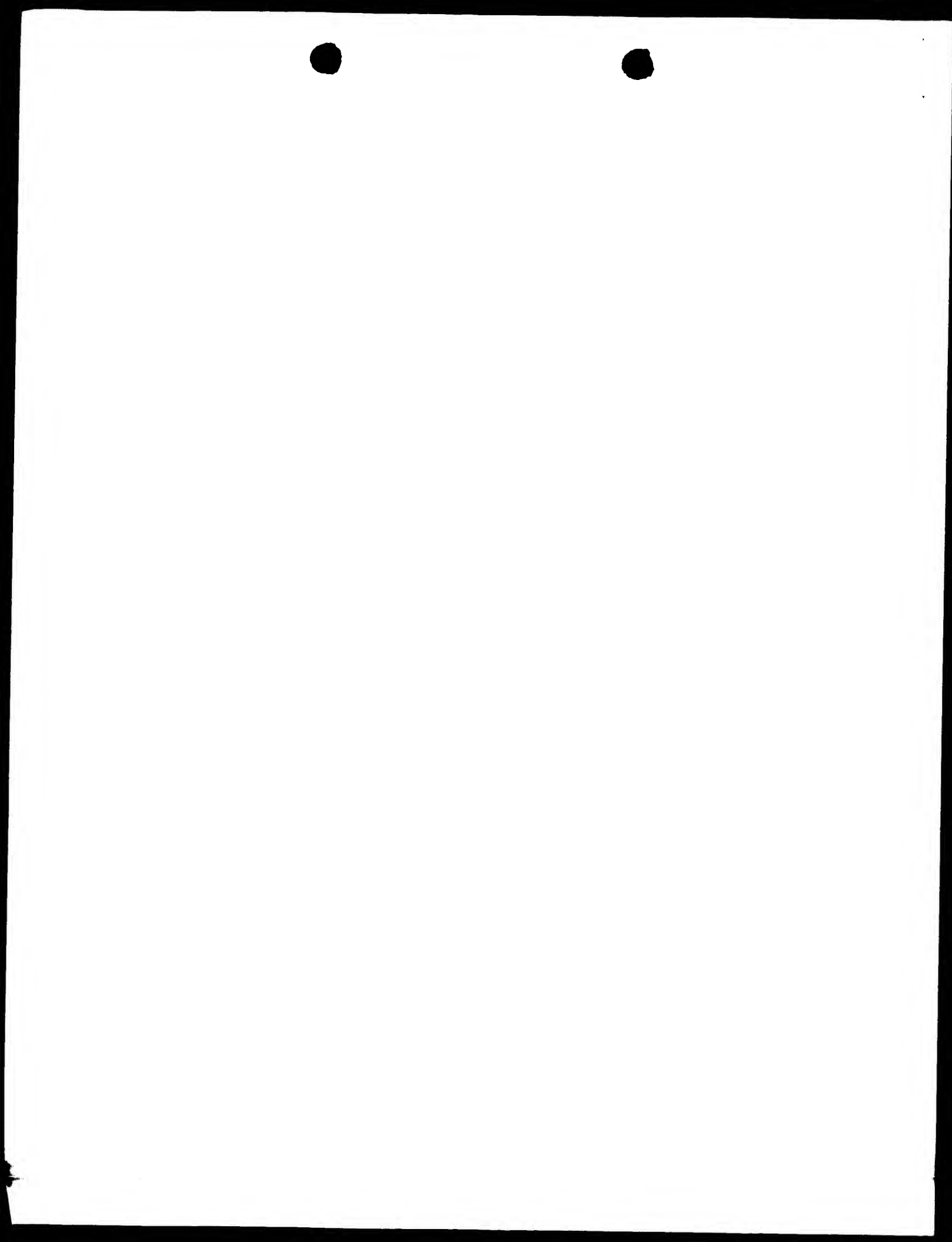
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No
PCT/FR 98/00678

VIII. Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

Claim 1 of the present application fails to comply with PCT Article 6. Said claim defines the invention in terms of the result to be achieved: "... inducing no viral interference ...". It is unlikely that all of the cells used for the *in vitro* virus culture have this property. Therefore, a person skilled in the art would not have all of the information needed to carry out the invention and would have to carry out additional experiments. It follows that the technical problem of the present application has not been solved by the claim in its present form, since the technical features required to solve said problem are not present (cf. the PCT Guidelines, C-III, 4.7).



TRAITEMENT DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

N° 14112

565

REÇU LE :

11 DEC. 1998

PCT

INFORMATIONS RELATIVES AUX
OFFICES EUS QUI ONT RECU
NOTIFICATION DE LEUR ELECTION

(règle 61.3 du PCT)

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire:

KERNEIS, Danièle
Pasteur Mérieux Sérums et Vaccins
Direction Propriété Industrielle
53, avenue Leclerc
F-69007 Lyon
FRANCE

Date d'expédition (jour, mois, année)

27 novembre 1998 (27.11.98)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire

PM 9704

INFORMATION IMPORTANTE

Demande internationale no

PCT/FR98/00678

Date du dépôt international (jour, mois, année)

03 avril 1998 (03.04.98)

Date de priorité (jour, mois, année)

04 avril 1997 (04.04.97)

Déposant

PASTEUR MERIEUX SERUMS ET VACCINS etc

1. Le déposant est informé que le Bureau international a, conformément à l'article 31.7), notifié à chacun des offices suivants son élection:

AP : GH, GM, HE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW

EP : AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE

National : AU, BG, BR, CA, CN, CZ, DE, GB, IL, JP, KP, KR, MN, NO, NZ, PL, RO, RU, SE, SK, US, VN

2. Les offices suivants ont renoncé à l'exigence selon laquelle ils sont notifiés de leur élection; la notification de leur élection leur sera envoyée par le Bureau international seulement à leur demande:

EA : AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM

OA : BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG

National : AL, AM, AT, AZ, BA, BB, BY, CH, CU, DK, EE, ES, FI, GE, HU, IS, KE, LG, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MW, MX, PT, SD, SG, SI, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ

3. Il est rappelé au déposant qu'il doit aborder la "phase nationale" auprès de chacun des offices mentionnés ci-dessus avant l'expiration d'un délai de 30 mois à compter de la date de priorité. Pour ce faire, il doit payer la ou les taxes nationales et remettre, si elle est prescrite, une traduction de la demande internationale (article 39.1a) ainsi que, le cas échéant, une traduction de toute annexe ou rapport d'examen préliminaire international (article 36.3b) et règle 74.1).

Certains offices ont fixé des délais supérieurs au délai mentionné ci-dessus. Pour des renseignements détaillés au sujet des délais applicables et des actes à accomplir à l'ouverture de la phase nationale auprès d'un office donné, voir le Guide du déposant du PCT.

L'ouverture de la phase nationale peut être prolongée jusqu'à l'expiration d'un délai de 31 mois à compter de la date de priorité pour les Etats des provinces de l'Union internationale.



TRAITEMENT DE LA COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

WO 93/45703
PCT FR93/00673

PCT

AVIS INFORMANT LE DEPOSANT DE LA COMMUNICATION DE LA DEMANDE INTERNATIONALE AUX OFFICES DESIGNES

(règle 47.1.c), première phrase, du PCT)

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire:

KERNEIS, Danièle
Pasteur Mérieux Sérums et Vaccins
Direction Propriété Industrielle
68, avenue Lécuyer
F-69007 Lyon
FRANCE

REÇU LE :

26 OCT. 1993

DIR. PROP. IND.

Date d'expédition (jour mois année)
15 octobre 1993 (15.10.93)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire
PM 9704

AVIS IMPORTANT

Demande internationale no
PCT FR93/00673

Date du dépôt international (jour mois année)
03 avril 1993 (03.04.93)

Date de priorité (jour mois année)
04 avril 1997 (04.04.97)

Deposant
PASTEUR MERIEUX SERUMS ET VACCINS etc

- Il est notifié par la présente qu'à la date indiquée ci-dessus comme date d'expédition de cet avis, le Bureau International a communiqué, comme le prévoit l'article 20, la demande internationale aux offices désignés suivants:

AU,BR,CA,CN,EP,IL,JP,KP,KR,NO,PL,US

Conformément à la règle 47.1.c), troisième phrase, ces offices acceptent le présent avis comme preuve déterminante du fait que la communication de la demande internationale a bien eu lieu à la date d'expédition indiquée plus haut, et le déposant n'est pas tenu de remettre de copie de la demande internationale à l'office ou aux offices désignés.

- Les offices désignés suivants ont renoncé à l'exigence selon laquelle cette communication doit être effectuée à cette date:
AL,AM,AP,AT,AZ,BA,BB,BG,BY,CH,CU,CZ,DE,DK,EA,EE,ES,FI,GB,GE,HU,IS,KE,KG,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MD,MG,MK,MN,MW,MX,NZ,OA,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,TJ,TM,TR,TT,UA,UG,UZ,VN

La communication sera effectuée seulement sur demande de ces offices. De plus, le déposant n'est pas tenu de remettre de copie de la demande internationale aux offices en question (règle 49.1.a) et b).

- Le présent avis est accompagné d'une copie de la demande internationale publiée par le Bureau International le 15 octobre 1993 (15.10.93), sous le numéro WO 93/45703.

RAPPEL CONCERNANT LE CHAPITRE II (article 31.2a) et règle 54.2)

Si le déposant souhaite reporter l'ouverture de la phase nationale jusqu'à 30 mois ou plus pour ce qui concerne certains offices, à compter de la date de priorité, la demande d'examen préliminaire internationale doit être présentée à l'administration compétente chargée de l'examen préliminaire international avant l'expiration du délai de 30 mois à compter de la date de priorité.

Il appartient exclusivement au déposant de veiller au respect du délai de 30 mois.

Cette notice a été envoyée au déposant par le Bureau International à un Etat contractant du PCT, lequel Etat n'est pas tenu de publier la demande internationale, ou de communiquer la demande internationale à l'office désigné.

RAPPEL CONCERNANT L'OUVERTURE DE LA PHASE NATIONALE (article 22 ou 39.1))

Si le déposant souhaite que la demande internationale soit publiée en phase nationale, il doit dans le délai de 30 mois ou plus pour ce qui concerne certains offices, déposer la demande nationale dans l'office compétent chargé de l'examen national.

Il appartient au déposant de veiller à ce que la demande internationale soit publiée en phase nationale, et de déposer la demande nationale dans l'office compétent chargé de l'examen national.

Bureau International de la Propriété Industrielle
34, chemin des Colombettes
1211 Genève 20, Suisse

